Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. W. Gerlach)

Spektrographische Metallanalysen von Gallensteinen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der
Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Hans Hirschmann

aus Fürth in Bayern

1934

Buchdruckerei Lauer & Brehm, Nürnberg-N, Friedrichstraße 20

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Professor Dr. W. Gerlach.
4. 6. 1934.

Tag der Promotion: 6. Juli 1934.

Meinen Eltern

in Dankbarkeit!

Wenn in der Reihe der Untersuchungen, die die kausale und formale Genese menschlicher Gallensteine klarzustellen versuchen, nun auch die Frage nach dem Metallgehalt der Gallensteine erhöhte Bedeutung gewonnen hat, so können hiefür mehrere Ursachen angeführt werden. Der Hauptgrund liegt jedenfalls in der Tatsache, daß manche Untersucher dem Vorkommen gewisser Metalle sogar eine ursächliche Bedeutung für die Entstehung der betreffenden Steinarten zuschreiben. So vermutet Peel, der allerdings nur die Pigmentsteine für kupferhaltig hält, daß zur Bildung eines reinen Pigmentsteins „eine metabolisch veränderte Galle in dem Sinne, daß sie relativ viel Kupfer enthält" nötig sei, wenn auch andere Faktoren eine Rolle spielen könnten. Eine ähnliche Beziehung kann aus der Häufigkeit stark kupferhaltiger Pigmentsteine bei Haemochromatose gefolgert werden, falls man diese mit Mallory — die meisten Nachuntersucher sind allerdings anderer Meinung — für eine chronische Kupfervergiftung erklärt. Schrader glaubt, daß die Anreicherung der Galle mit Schwermetallen zum Ausfall seines Mikrolithen M1 führt, den er neben unzersetzter Galle für den „integrierenden Bestandteil" menschlicher Kupfersteine erklärt. Auch Lichtwitz hält es für erforderlich, die Schwermetalle als mögliche Ursache der Steinbildung zu berücksichtigen, da diese mit den Gallensäuren unter Niederschlagsbildung stark reagierten und sehr wahrscheinlich auch den Lösungszustand anderer Stoffe, die für die Stabilität der Galle wesentlich sind, beeinflußten und auf diese Weise den Anstoß zur Steinbildung geben könnten. Aber auch bei Ablehnung eines ursächlichen Zusammenhangs erscheint es angezeigt zu untersuchen, ob sich die Schwermetalle in den verschiedenen Steinarten in gleicher Weise vorfinden, da auch die Art der Verteilung von Stoffen, die in den Steinen nur in geringen Mengen vorkommen, einen Beitrag zur Streitfrage des einheitlichen oder verschiedenen Ursprungs der Gallensteine liefern kann. Die bis jetzt vorliegenden Untersuchungen sind trotzdem nicht sehr zahlreich.

Der Calciumgehalt der Gallensteine scheint schon sehr lange bekannt zu sein. Gleichwohl wird in der ältesten hier vorliegenden Analyse von Wurzer (1825) als einziger anorganischer Bestandteil das *Eisen* festgestellt, wobei anscheinend Cholesterinpigmentkalksteine untersucht worden waren. Dagegen erwähnt Pleischl (1826)

das Vorkommen von *Calcium* als Phosphat und in geringer Menge als Karbonat. Unter den Anionen findet er auch *Kieselsäure*, was Bley (1834) bestätigt, der in seiner Steinherde u. a. *Magnesium*ammoniumphosphat feststellt und auch *Mangan* nachgewiesen haben will. Vorher (1827) beschreibt Lacarterie das Vorkommen von *Quecksilber* in einem cholesterinreichen Stein. Ähnliche Beobachtungen liegen vor von Beigel und bei einem Pigmentstein von Frerichs. Die Entdeckung des *Kupfers* wird von Frerichs auf Bertozzi und Heller (1845) zurückgeführt. Thudichum und Baly fanden in Ochsengallensteinen *Zink* (zit. nach Hoppe-Seyler), Grigaut (zit. nach Löffler) in menschlichen Steinen *Aluminium*. Schließlich findet sich ohne Autorenangabe bei Neumeister noch der Hinweis, daß auch *Arsen* und *Antimon* als Bestandteil von Gallensteinen auftreten könnten. Während die älteren Untersucher mit der Sammelanalyse aller Steine eines Einzelfalles sich begnügen, führt Ritter (1872) Vergleiche zwischen den verschiedenen Steinen einer Herde durch, wobei sich zeigt, daß die Übereinstimmung der Form der der Zusammensetzung entspricht. Getrennte Untersuchung von Kern und Rinde ergibt, daß der innere Teil stets reicher an anorganischen Salzen ist als die äußeren Schichten. In neuerer Zeit wurden chemische Untersuchungen unter Berücksichtigung der Steinart teilweise auch nach Steinschicht getrennt von Peel durchgeführt, der von Schwermetallen allerdings nur Eisen und Kupfer qualitativ untersucht hat. Quantitative Bestimmungen haben Schönheimer und Herkel ausgeführt, wobei sie feststellen, daß alle Gallensteine nach Entfernung des Cholesterins in ihrem Rückstand Kupfer und — wie aus der Mitteilung nicht sicher zu entnehmen — auch Mangan, Eisen und Zink in annähernd gleicher Menge enthalten. Eine quantitative Analyse von Kieselsäure, Tonerde und Eisen ohne Angabe der untersuchten Steine stammt von Gonnermann, der überraschend hohe Werte (Al_2O_3 bis 90% der Asche, SiO_2 bis 33% der Asche) findet.

Da demnach — soweit bekannt — nur wenige Mitteilungen vorliegen, die über die Verteilung der erwähnten Schwermetalle auf die Steinarten und die Steinschichten berichten, erschien es angebracht, eine derartige Untersuchung vorzunehmen. Dies nun umso mehr, als in der von Walther und Werner Gerlach

ausgearbeiteten Emissionsspektralanalyse von Organen etc. mittels Hochfrequenzfunkenanregung ein Verfahren vorliegt, das für eine derartige Untersuchung gegenüber den chemischen Methoden eine Reihe von Vorteilen bietet; denn es gestattet die Analyse aus so geringer Substanzmenge, wie sie bei Trennung eines einzelnen Gallensteins in seine Schichten vorliegt, mit hoher Empfindlichkeit gleichzeitig für fast alle in Frage kommenden Metalle in kurzer Zeit auszuführen.

Die Einrichtung der Hochfrequenzfunkenstrecke entsprach den im 2. Teil der „Chemischen Emissionsspektralanalyse" von Wa. und We. Gerlach gemachten Angaben. Zur Aufnahme diente der Apparat von Leiss mit großer Dispersion, einzelne Steine wurden auch auf dem empfindlicheren kleinen Spektrographen von Fuess aufgenommen, ohne daß sich Unterschiede in den Ergebnissen herausgestellt hätten. Zum Nachweis dienten Spektrallinien von folgenden Wellenlängen:

Ag	3281 Å	3383 Å		
Al	3944 Å	3962 Å		
Cr	3594 Å	3605 Å	2843 Å	
Cu	3247 Å	3274 Å		
Fe	3021 Å	die Liniengruppen um 2480 Å und 2600 Å		
Hg	2537 Å			
K	4047 Å			
Mn	4031 Å	2606 Å	2576 Å	2594 Å
P	2536 Å			
Pb	4058 Å	3684 Å		
Si	2882 Å	und Gruppe bei 2506 Å — 2528 Å		
Sr	4077 Å			
Zn	3345 Å			

Die Linien für den empfindlichen Zn- wie auch Cd-Nachweis liegen allerdings im kurzwelligen Ultraviolett, für das ein Aufnahmeapparat während der Dauer der Untersuchung nicht zur Verfügung stand. Die erwähnte Zinklinie gestattete nur den Nachweis in einigen Pigmentsteinen. Für Arsen ist die Methode ungeeignet.

Verfunkt wurden Gallensteine, die in den letzten 2 1/2 Jahren gesammelt und meist trocken aufbewahrt worden waren, ohne weitere Vorbereitung. Eine Entfernung möglicherweise in geringer Menge angetrockneter Galle erwies sich, wie die große Zahl

(über 85) von Aufnahmen von ganzen Steinen und Steinrinden ohne jeden Metallbefund zeigt, als überflüssig. Regelmäßig wurde jeweils nur ein Stein befunkt, nur bei sehr kleinen Konkrementen gleichzeitig mehrere, sowie bei sehr großen ein entsprechender Sektor. Bei einer Reihe von Steinen wurde Kern und Rinde getrennt untersucht. Dazu wurde der Kern mit der Spitze des Messers oder mit dem scharfen Löffel entnommen. Eine solche Trennung ist zwar nicht quantitativ, aber hiebei können bestehende Unterschiede nur verkleinert, niemals vergrößert werden. Bei sehr kleinen Kernen mußte der Kern mehrerer Steine gleichzeitig untersucht werden. Die Steine wurden möglichst vollständig verfunkt. Dabei schmelzen die cholesterinreichen und hinterlassen eine schwarze, schwer verfunkbare Masse, die ungefähr noch 2 Minuten befunkt wurde. Zur Überprüfung der Reinheit der Reagentien, der Elektrode etc. wurden von Zeit zu Zeit Leeraufnahmen gemacht, die in jedem Falle völliges Freisein von Schwermetallen ergaben. Nur Calcium und Magnesium finden sich in jeder Aufnahme; es werden daher im folgenden nur besonders große Mengen dieser Elemente erwähnt werden. Gleichfalls als Kontrollaufnahmen kann die große Zahl von völlig metallfrei befundenen Steinen aufgefaßt werden. In einigen Fällen wurde bei Herdensteinen der cholesterinfreie Rückstand befunkt. Zu diesem Zweck wurden mehrere Steine einer Herde gepulvert und im Soxleth'schen Apparat mit Aether extrahiert.

Die Untersuchung erstreckt sich auf 160 Fälle von Cholelithiasis; die meisten Steine waren durch Sektion gewonnen, einige stammten von Operationen. Die Einteilung der Steine erfolgt im wesentlichen nach den Grundsätzen der Aschoff'schen Schule.

Der Besprechung der einzelnen Steinklassen soll, da für jede Klasse gültig, vorausgeschickt werden, daß in den Steinen, die Calcium und Magnesium in größerer Menge enthalten, auch Strontium aufgefunden wird. Phosphor, der unter den Metalloiden der spektrographischen Methode zugänglich ist, findet sich in den meisten Steinen, die an anorganischer Substanz reich sind. Als einzige Ausnahme kann ein Cholesterinpigmentkalkstein angeführt werden, der kein Eisen und nur wenig Calcium und Magnesium enthält.

I. Pigmentsteine.

1. Reine Pigmentsteine.

Es kamen zur Untersuchung *26* Fälle mit Steinen von charakteristischem Aussehen: tiefschwarze Farbe, Metallglanz, meist Maulbeerform — nur 3 waren facettiert. In der Mehrzal (24) waren sie von harter, spröder Konsistenz; meist multipel auftretend, in 4 Fällen jedoch solitär, dann jedoch größer bis zu 1,2 cm im Durchmesser.

Sämtliche Steine enthielten *Kupfer,* was die Peel'schen Befunde, nicht aber die von Lichtwitz bestätigt, der auch Pigmentkalksteine mit grauer, kupferfreier Asche beschreibt. Sämtliche Steine enthielten ferner *Calcium* und *Magnesium,* meistens in sehr beträchtlicher Menge. Demgemäß konnte *Strontium* 17 mal, ferner 2 mal in Spuren nachgewiesen werden. *Eisen* enthielten alle Steine bis auf einen. *Mangan* fehlte in 4 Steinen darunter bemerkenswerterweise in einem (S. 852/32), der alle anderen Schwermetalle in großer Menge aufwies. *Aluminium* war in 2 Steinen sicher vorhanden. *Silber* enthielten 18 Steine. Silicium wurde nicht gefunden.

Der auffälligste Befund, der jedoch an diesen Steinen erhoben werden konnte, war das nahezu regelmäßige Vorkommen von *Blei.* Nur ein einziger der 26 Fälle wurde bleifrei gefunden; in diesem handelte es sich um besonders kleine Steine (kleiner als 1 mm^3), in denen an Schwermetallen nur Kupfer und Eisen nachgewiesen werden konnten. Dagegen war Blei in jenem erwähnten eisenfreien Stein in ziemlicher Menge vorhanden, obwohl er auch sonst metallarm war (kein Silber; Kupfer und Mangan nur in geringer Menge). In vielen Fällen war der Bleigehalt recht beträchtlich. Um zu einer Vorstellung über seine Größenordnung zu kommen, wurde in einem ziemlich bleireichen Stein spektrographisch durch Vergleich mit Eichplatten der Bleigehalt annäherungsmäßig bestimmt und bei einem Steingewicht von 50 mg = 40 γ (0,08%) Pb gefunden. Bei einer so großen Zahl von Fällen ist es von vornherein nicht sehr wahrscheinlich, daß das Vorkommen von Blei in Pigmentsteinen auf eine chronische Bleivergiftung zurückgeführt werden kann. Tatsächlich ergab die Durchsicht der Sektionsprotokolle von 25 Fällen bleihaltiger Steine — einige entstammten auch den folgenden Klassen — daß in keinem weder

klinisch noch durch Autopsie die Diagnose Bleivergiftung gestellt worden war. Krankheitsbilder, die wie vaskuläre Schrumpfniere auch bei Bleivergiftung vorkommen, dürfen, weil sie in einigen Fällen beobachtet worden waren, wohl kaum nachträglich in einem solchen Sinn ausgedeutet werden, wenn die Berufe der betreffenden Steinträger berücksichtigt werden. Unter den 25 Fällen (übrigens alle ältere Personen — die jüngste ist 49, 13 sind älter als 70 Jahre) waren 8 Hausfrauen, 2 Dr. phil., sowie je ein Metzger, Wirt, Nachtwächter, Dienstmann, Buchbinder, Staatsarbeiter, Lokomotivführer, Zimmermeister, Schlosser, Bahnbeamter, Bankangestellter, Privatier, Hutnäherin, Kaffeköchin; einmal fehlt die Berufsangabe. In 3 Fällen war Gelegenheit die spektrographische Aufnahme der zugehörigen Leber nachträglich auf das Vorhandensein von Bleilinien zu prüfen. (Die Aufnahmen waren bei der Autopsie zum Zwecke der Kupferbestimmung gemacht worden.) In keinem Fall wurde Blei gefunden. In 2 weiteren Fällen waren gleichzeitig Nierensteine vorhanden. Nur in einem (S. 311/32) konnte Blei nachgewiesen werden. Nachdem es unwahrscheinlich geworden war, daß es sich bei den Trägern von Pigmentsteinen um Personen handelt, die besonders viel Blei in sich aufnehmen, wurde versucht nachzuweisen, ob vielleicht viele oder alle Menschen durch die Galle in ganz geringen Mengen Blei ausscheiden, das dann durch die Bedingungen, unter denen Pigmentsteine entstehen, zu solcher Anreicherung gebracht würde, wie es sich in den fertigen Steinen findet — jedoch bis jetzt mit negativem Ergebnis. Es konnte nämlich in gewöhnlicher Sektionsgalle kein Blei nachgewiesen werden, weder bei der Konzentrierung durch Eindampfen noch der durch feuchtes Veraschen (rauchende Salpetersäure und Perhydrol) und nachfolgendes Eindampfen.

Bei der Frage nach einer Anreicherungsbedingung wurde an Veränderungen der Wasserstoffionenconcentration (beschrieben von Schultz-Brauns u. a.) oder an das Auftreten von Schwefelwasserstoff gedacht. Schon Thudichum hat in Rindergallensteinen bei Erhitzen mit Salzsäure Schwefelwasserstoff im Destillat gefunden und auch Herxheimer berichtet über Beobachtungen (Harpuder) von Sulfidschwefel. Zum Nachweis diente die katalytische Zersetzung von Natriumazid + Jod-Jodkali in der Ausführung, wie sie von Feigl angegeben wird. In 7 Fällen von reinen Pigmentsteinen war die Probe nur 6 mal positiv, bei 3 erdigen 2 mal;

jedoch zeigte es sich, daß auch die Kerne von Cholesterinpigmentkalksteinen einen positiven Reaktionsausfall geben. Da auch sulfidisch gebundener Schwefel in organischen Verbindungen die Reaktion gibt, könnte auch an das Cystein des Eiweißes gedacht werden. Die Cholesterinsolitäre erwiesen sich als sulfidfrei. Das Vorkommen von sulfidisch gebundenem Schwefel geht also mit dem Bleigehalt der Gallensteine nicht parallel. Eine endgültige Ablehnung des Schwefelwasserstoffs als Anreicherungsbedingung für Blei oder andere Schwermetalle auf Grund dieser Befunde bedarf jedoch noch des Nachweises, daß es sich nicht in den metallreichen Steinen um anorganisch, in den metallarmen um organisch gebundenen Sulfidschwefel handelt.

Im Anschluß an die reinen Pigmentsteine soll ein Stein besprochen werden, der mit ihnen die schwarze Farbe und das Fehlen jeder erkennbaren Struktur auf dem Durchschnitt gemein hat, jedoch keinen Metallglanz zeigt, trotz zweijährigen, trockenen Aufbewahrens noch immer weich und plastisch ist und vor allem eine große, eiförmige Masse von über 2 cm Durchmesser darstellt. Er enthält Kupfer, Eisen, Calcium, Magnesium, Strontium, Mangan, sowie Blei in eben noch erkennbarer Menge.

2. Erdige Pigmentsteine.

Es waren Steine aus 9 Sektionen vorhanden; 2 davon waren Kombinationssteine um einen Cholesterinpigmentkalkstein, beide im Choledochus aufgefunden. Bei einem von ihnen (S. 447/33) war gleichzeitig ein Hepaticusstein vorhanden, der die gleiche Zusammensetzung aufwies. Einmal (1008/32) bildeten Cholesterinkristallsplitter den Kern.

Sämtliche Steine enthielten *Kupfer*. *Eisen* fehlte in einem Stein, der jedoch manganhaltig war; 3 mal war es nur in Spuren vorhanden. *Mangan* fehlte 3 Steinen, davon einem (S. 67/31), der Blei und Eisen enthielt. In 2 weiteren Fällen konnte es nur eben nachgewiesen werden. *Blei*haltig waren 3 Steine. Silber konnte in keinem Fall gefunden werden. Die meisten Steine enthielten viel *Calcium* und *Magnesium*.

Die der Entstehung nach wohl gleichfalls hierher gehörigen Auflagerungen auf Cholesterinpigmentkalksteine und Cholesterinsolitäre sind zur Vermeidung von Wiederholungen nur bei der betreffenden Steinart abgehandelt.

Im Anschluß an die reinen und erdigen Pigmentsteine sollen einige Steine besprochen werden, die ebenfalls sehr pigmentreich sind, jedoch in keine der 2 Gruppen eingereiht werden konnten.

(S. 336/33) Konzentrisch geschichteter erdiger Pigmentstein umgeben von homogener, schwarzer Auflagerung von 1,5 mm Dicke. Die inneren Schichten enthielten nur Cu, die Auflagerung Cu, Ag, Pb, Fe; Mn in Spuren.

2 homogene, schwarzglänzende Pigmentsteine, durch einen braunen Ring in 3 Abschnitte zerlegt. Der Ring konnte nicht getrennt untersucht werden. Die Analyse ergab in einem Stein besonders viel Cu, Fe, Pb, Mn; jedoch trotz des großen Metallreichtums kein Ag (709/32), im zweiten Cu, Fe, Ag, Mn. (S. 536/33).

4 Steine enthielten die braunen Einsprengsel unregelmäßig verteilt. Sie enthielten an Schwermetallen: Cu (4 mal), Fe (4 mal), Pb (2 mal,) Mn (1 mal), Ag (1 mal).

Ein weiterer Stein zeigte in der schwarzen Grundmasse braune Einlagerungen, sowie reichlich Cholesterinkristalle. Die Analyse ergab nur Cu und Pb; Fe und Mn fehlten (!). Die Steine enthielten auch die alkalischen Erden.

II. Cholesterinpigmentkalksteine.

Es wurden 88 Steine untersucht. Die meisten hatten Facettenform, einige waren rund, einige tonnenförmig. Da jedoch keinerlei Unterschiede im Metallgehalt festgestellt werden konnten, mag die ganze Klasse zusammen besprochen werden. (Zweifelhafte Befunde sind in der Aufstellung als negativ gewertet.) *Kupfer* wurde gefunden in 33 Fällen, davon 12 mal nur in Spuren; *Eisen* 5 mal, davon 1 mal in ganz geringer Menge *Mangan* 10 mal, *Silber* 2 mal. 2 Steine unterschieden sich wesentlich von allen anderen. In dem einen Fall war es eine Herde von Facettensteinen mit sehr dunkel pigmentiertem Kern, in dem Kupfer, *Blei,* Mangan, *Strontium, Zink,* Calcium, Magnesium, *Silicium, Aluminium,* gefunden wurden, während die Rinde Kupfer und Mangan enthielt. Im anderen (S. 980/33) handelt es sich um 3 runde, pigmentarme Steine, die bei einer 54 jährigen Hausfrau gefunden wurden. In der Rinde wurde *Quecksilber, Chrom,* etwas Mangan, sowie Kupfer in Spuren nachgewiesen. Anhaltspunkte für eine Lues (Hg-Therapie) ergeben sich nicht aus dem Sektionsprotokoll. Um eine nachträgliche Verunreinigung des Steins nach Möglichkeit auszuschließen, war er mit doppelt destilliertem

Wasser digeriert und dann mit metallfreiem Filtrierpapier abgerieben worden. Ebensowenig bewirkte eine derartige Behandlung eine Änderung der Befunde bei denjenigen Steinen, die Mangan oder Kupfer in der Rinde enthielten. (Bei einem Drittel der Fälle war eine derartige Kontrolle durchgeführt worden.)

Insgesamt wurden 34 Steine nach Kern und Rinde getrennt untersucht. In 12 Fällen wurden keine Metalle gefunden, was Ergebnisse bestätigt, die an den zugehörigen ganzen Steinen gewonnen worden waren. Kupfer wurde nur im Kern in 10 — davon einmal mit Silber zusammen —, nur in der Rinde in 3, in Kern und Rinde in 6 Fällen nachgewiesen. Mangan wurde nur in der Rinde in 7 Fällen, in Kern und Rinde in einem Fall, niemals nur im Kern gefunden. Unter den erwähnten sind 2 Fälle, in denen die Rinde nur Mangan, der Kern nur Kupfer enthielt. Hier kann der Unterschied von Kern und Rinde nicht mehr auf Untersuchungsbedingungen wie das Befunken einer zu geringen Kernmenge zurückgeführt werden, da in diesem Fall auch in der Rinde sich hätte Kupfer nachweisen lassen müssen, wenn eben nicht Kern und Rinde hinsichtlich ihres Kupfer- und Mangangehaltes tatsächlich verschieden zusammengesetzt wären. Sollten diese Befunde sich in weiteren Fällen bestätigen, so wäre hieraus zu schließen, daß Kupfer und Mangan sich bei der Bildung von Cholesterinpigmentkalksteinen verschieden verhalten können.

Wenn nun in den Pigmentsteinen viel mehr Metalle gefunden werden als in den Cholesterinpigmentkalksteinen, so könnte dies auf deren viel höheren Cholesteringehalt beruhen, der in den Herdensteinen die Menge der enthaltenen Metalle für die Analyse unterschwellig werden ließe. Um dies zu prüfen wurde das Cholesterin *extrahiert* wobei 5—10% des ursprünglichen (lufttrockenen) Steinpulvers als Rückstand hinterblieb. Von diesem wurde (der Extrakt von S. 885/33 ausgenommen) eine ebenso große Menge verfunkt wie sie bei Pigmentsteinen untersucht worden war. Die Intensität der Calciumlinien entsprach auch den dort beobachteten hohen Werten. In sämtlichen Extrakten konnte *Kupfer* nachgewiesen werden, auch in solchen, die aus metallfrei befundenen Steinen gewonnen waren. (2 Versuche.) Beide Extrakte enthielten auch *Mangan* (einmal nur in Spuren) sowie einmal *Eisen* in geringer Menge. Von Steinen, in denen Kupfer gefunden worden war, stammten 2 Extrakte. In ihnen konnten *keine* weiteren

Metalle nachgewiesen werden. Ein weiterer Extrakt (S. 885/33) enthielt Kupfer, Mangan, Eisen, *Blei*, die bis auf Blei bereits im ursprünglichen Stein nachgewiesen werden konnten.

In 5 Fällen waren die Cholesterinpigmentkalksteine von einem leicht abbröckelnden, schwarzen Mantel ohne sichtbare Struktur umgeben. In einem Fall konnte nur der Mantel untersucht werden, der *Kupfer, Blei, Mangan, Eisen* enthielt. In den übrigen 4 Fällen waren Mantel und Stein verschieden zusammengesetzt. Im mantelfreien Stein konnte Kupfer 3 mal, Mangan 2 mal nachgewiesen werden; im Mantel war Kupfer (4 mal), Eisen (3 mal), Blei (2 mal), Mangan (1 mal) enthalten. Der Mantel ist also metallreicher und ähnelt in der Zusammensetzung den erdigen Pigmentsteinen.

III. Reine Cholesterinsteine.

Es wurden 20 Steine untersucht; davon hatten 12 eine schwarze oder braune leicht entfernbare Auflagerung. Im Cholesterin konnten keine Metalle nachgewiesen werden; doch besagt dies natürlich nur, daß die in dem Untersuchten enthaltene Menge Metall unter der Nachweisempfindlichkeit des Verfahrens liegt, die sich für Kupfer ungefähr gleich 0,05; ergeben hat (Gerlach und Ruthardt). Tatsächlich enthalten auch die reinen Cholesterinsteine *Kupfer*. Um dies nachzuweisen, wurden Cholesterinsolitäre (ohne Auflagerungen), nachdem ihre äußerste Schicht mit dem Messer vollständig entfernt worden war, gepulvert und mit Aether extrahiert. Aus 19 g Steinen wurden 140 mg eines braunen Pulvers erhalten, das dem Aussehen nach dem Extraktionsrückstand der Cholesterinpigmentkalksteine glich. Es enthielt Kupfer; andere Schwermetalle fehlten.

Die *Auflagerung* war in 5 Fällen sehr dünn. In diesen konnten keine Metalle nachgewiesen werden. In weiteren 5 Fällen wurde *Kupfer* (5 mal), *Eisen* (2 mal), *Blei* (2 mal), *Mangan* (2 mal) gefunden. (Ein bleihaltiger Mantel enthielt auffälligerweise kein Eisen.) Silber konnte nicht nachgewiesen werden, wobei Übereinstimmung mit den erdigen Pigmentsteinen besteht. In weiteren 2 Fällen war die Auflagerung nicht mehr homogen, sondern konzentrisch geschichtet; in diesen handelte es sich somit um ausgebildete Kombinationssteine von reinen Cholesterin- mit erdigen Pigmentsteinen. Hier ergab die Analyse des Mantels Kupfer (2 mal), etwas Mangan (2 mal), etwas Eisen (1 mal).

IV. Carbonatsteine.

Reine Carbonatsteine konnten nicht untersucht werden. Die vorliegenden 3 Steine enthielten neben viel weißer Masse, die sich in Salzsäure unter Gasbildung auflöste, auch reichlich schwarzes und braunes Pigment. Es wurde gefunden: *Kupfer* (3 mal), *Eisen* (2 mal), *Blei* (1 mal), *Mangan* (1 mal), sowie reichlich Erdalkalimetalle.

V. Kombinationssteine.

1. Reine Cholesterinsteine, umgeben von Cholesterinpigmentkalksteinen.

Es lagen 9 Steine vor, bei denen sich der Cholesterinstein jeweils als metallfrei erwies, was mit den bei den Cholesterinsolitären erhobenen Befunden übereinstimmt. In 8 Fällen war gleichzeitig eine Herde von Cholesterinpigmentkalksteinen vorhanden; in 5 konnten keine Metalle gefunden werden. Übereinstimmend ergab auch die (4 mal untersuchte) Rindenauflagerung keine Metalle. In 2 Fällen enthielten die Herdensteine Kupfer. In der Auflagerung des Solitärs konnte es nur einmal nachgewiesen werden, jedoch ist dies vielleicht durch schlechte Trennung von Solitär und Auflagerung verursacht. In einem weitereren Fall (S. 885/33) enthielt die Herde Kupfer, Eisen, Mangan. Die Absprengung der Auflagerung des Kombinationssteins gelang gut; es konnte jedoch nur Kupfer nachgewiesen werden. Bei einer 2. Probe der Auflagerung wurde das Cholesterin extrahiert, wobei 5% Rückstand blieben, was mit den bei der Extraktion der Steinherde erhaltenen Werten gut übereinstimmt. Von dem Extrakt der Auflagerung wurde etwas mehr verfunkt als von dem der Herdensteine. Im Herdenextrakt wurde (wie bereits erwähnt) Kupfer, Mangan, Blei, etwas Eisen, im Auflagerungsextrakt nur Kupfer und Blei gefunden. Vielleicht ist dieser zunächst sehr auffällige Befund jedoch nur auf die bereits erwähnte Beobachtung zu beziehen, daß Mangan vorzugsweise in der Rinde auftritt; denn bei gewichtsmäßig vergleichbaren Mengen von Auflagerung des Solitärs und zugehörigen Herdensteinen müssen diese mehr Rindenanteile enthalten, da das Verhältnis der Größe der oberflächlichen Schichten zum Gesamtgewicht umso größer ist, je kleiner der Stein.

2. Cholesterinsolitär mit festgefügtem, scharf abgesetzten schwarzen Kern und eben solcher Rindenauflagerung.

Ein Stein. Im centralen Pigmentstein wurde *Kupfer* und *Eisen,* in der Schale Kupfer, im Cholesterin kein Metall gefunden. Ein 2. Stein zeigte einen kleinen, etwas excentrischen Kern, starke schwarze Verfärbung des Cholesterins und eine ebenfalls schwarze Auflagerung. In allen Schichten wurde etwas Kupfer gefunden.

3. Pigmentstein mit Cholesterinpigmentkalkstein.

2 Steine. Beidemal unterschied sich der schwarze Pigmentstein im Innern durch seinen festgefügten Bau, durch seine scharfe Abgrenzung von den gewöhnlichen Kernen der Cholesterinpigmentkalksteine. Der eine enthielt nur *Kupfer,* während der umgebende Herdenstein metallfrei war, der andere Kupfer, *Blei, Eisen, Mangan, Zink,* viel *alkalische Erden,* während im Schalenstein Kupfer, Zink und Erdalkalien gefunden wurden. Ein Stein enthielt einen schwarzglänzenden festgefügten Kern, eine ebensolche Schale, beides durch eine dünne Cholesterinschicht getrennt. Eine Trennung der Schichten war nicht möglich. Der Stein enthielt an Schwermetallen Cu, Fe, Mn, Pb.

Die Kombinationssteine der erdigen Pigmentsteine sind bereits besprochen.

Eine **Zusammenfassung** der angeführten Einzeltatsachen zu Gesetzmäßigkeiten kann nur in beschränktem Maße durchgeführt werden. Es gibt — von Zufallsbefunden wie Quecksilber und Chrom abgesehen — kein Metall, das nur in einer Klasse von Gallensteinen hätte nachgewiesen werden können. Trotzdem erscheint es möglich die morphologisch unterscheidbaren Steingruppen auch hinsichtlich ihres Metallgehaltes abzugrenzen, sofern die Gruppe als Ganzes und nicht der einzelne Stein berücksichtigt wird.

Am metallreichsten erwiesen sich die reinen Pigmentsteine. Die einzelnen Metalle insbesondere Blei und Silber konnten in keiner anderen Steinart in einer so großen Zahl von Fällen nachgewiesen werden und auch die aus der Linienintensität abschätzbaren Metallmengen übertreffen die in anderen Steinen nachweisbaren beträchtlich. Der Reichtum an den gesamten Schwermetallen kann zur Abgrenzung der reinen Pigmentsteine benutzt werden, nicht aber das Vorkommen von Kupfer, das allen Klassen von Gallensteinen einschließlich der reinen Cholesterinsteine gemein-

sam ist. Die reinen Pigmentsteine dürften daher richtiger „Metallsteine“ als „Kupfersteine“ benannt werden (Gerlach). Hinsichtlich des Metallreichtums kommen den reinen die erdigen Pigmentsteine am nächsten; jedoch konnte Silber bereits in keinem Fall mehr nachgewiesen werden. Die Cholesterinpigmentkalksteine enthalten, falls keine Cholesterinextraktion vorausgeht, nicht einmal mehr Kupfer als regelmäßigen Bestandteil. Nach Kupfer wird in ihnen Mangan am häufigsten aufgefunden und zwar vorzugsweise in der Rindenschicht. Auch die cholesterinfreien Extrakte der Cholesterinpigmentkalksteine enthalten weniger Schwermetalle als die Pigmentsteine. Die reinen Cholesterinsteine sind metallfrei. Nach Extraktion des Cholesterins kann im Rückstand nur Kupfer nachgewiesen werden. Auffällig ist, wie selten im Vergleich zu den von Gonnermann angegebenen hohen Werten Silicium und Aluminium in Gallensteinen sicher nachgewiesen werden konnten, obwohl doch das Aluminium zu den spektrographisch empfindlichsten Metallen gehört. Bezüglich des Auftretens der Schwermetalle im Einzelfall kann keine Regel aufgestellt werden. Blei und Silber kommen vorzugsweise mit Bilihumin zusammen vor, doch wurde auch in den braunen Schichten von Choledochussteinen Blei aufgefunden. Es war in zahlreichen Einzelfällen Gelegenheit darauf hinzuweisen, daß den einzelnen Schwermetallen eine große Selbständigkeit des Auftretens zukommt. Während einzelne Steine einer Klasse alle in Frage kommenden Metalle enthielten, fehlte anderen, obwohl sonst ebenso metallreich, ein Element gänzlich. Andere Steine enthielten im allgemeinen nur wenige Metalle, eines jedoch in verhältnismäßig großer Menge. Dazu kommen die Unterschiede zwischen Kern und Rinde der Cholesterinpigmentkalksteine.

Es wäre für die Frage der Entstehung der Gallensteine von Wichtigkeit zu wissen, ob diese Schwankungen des Metallgehalts unter den Steinen einer Klasse auf die Entstehungsbedingungen des Steins zu beziehen sind, oder ob der Gehalt der Galle an Schwermetallen hinreichend schwankt, um solche Unterschiede der Steinzusammensetzung zu erklären. Die Frage kann nur durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Ebenso bedarf weiterer Aufklärung die große, in manchen Pigmentsteinen aufgefundene Bleimenge, da sich Anhaltspunkte für erhöhte Bleiaufnahme der Steinträger nicht ergeben haben.

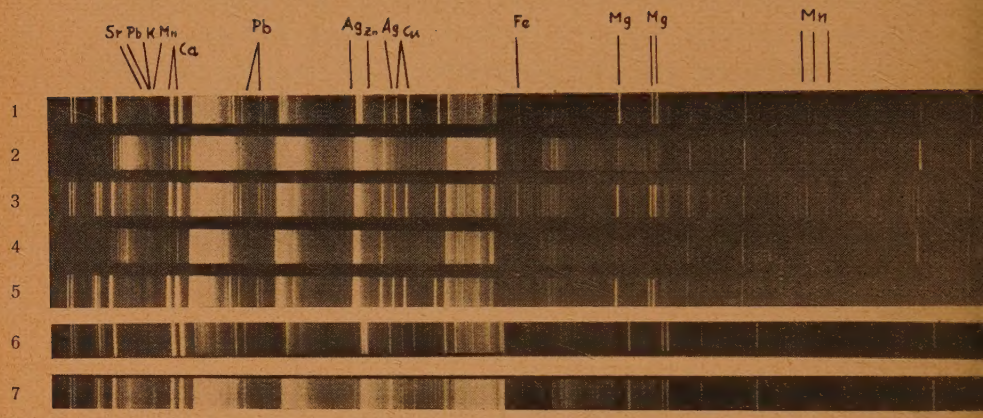

Abb. 1–5 wurden hintereinander aufgenommen und zeigen bei gleicher Intensität der Banden und der Elektrodenlinien etc. den viel größeren Metallgehalt der Metallsteine.

	Schwermetalle
Abb. 1 Metallstein.	Cu, Pb, Fe, Ag, Mn, Zn.
Abb. 2 Cholesterinpigmentkalkstein.	—
Abb. 3 Metallstein.	Cu, Pb, Fe, Ag, Mn, Zn.
Abb. 4 Cholesterinpigmentkalkstein.	—
Abb. 5 Metallstein.	Cu, Pb, Fe, Ag, —, Zn.

In Abb. 6 und 7 entspricht bei Calcium und Magnesium, nicht aber bei den Schwermetallen, die Linienintensität der der Aufnahmen von Metallsteinen.

Abb. 6 Lipoidfreier Extrakt von Cholesterinpigmentkalksteinen.	Cu.
Abb. 7 Erdiger Pigmentstein.	Cu, Mn.

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. Gerlach meinen besonderen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei dessen Bearbeitung, sowie für das besonders reiche Material, das mir zur Verfügung stand. Auch Herrn Dr. Ruthardt danke ich für seine Anleitung und Hilfe, die er mir in so hohem Maße gewährt hat.

Literatur.

Aschoff: Die Gallensteine. Beihefte z. Med. Klinik 1931.
— Vorträge über Pathologie. Jena 1925.
Beigel: Wiener Med. Wochschr. Bd. 6, 1856, Nr. 15, S. 232.
Bley: Journal f. prakt. Chemie Bd. 1, 1834, S. 115.
Feigl: Qualitative Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen. Leipzig 1931.
Frerichs: Klinik d. Leberkrankheiten Bd. 2, Braunschweig 1861.
Gerlach Wa. u. Schweitzer: Die chem. Spektralanalyse I, Leipzig 1930.
Gerlach Wa. u. We.: Die chem. Spektralanalyse II, Leipzig 1933.
Gonnermann: Zschr. f. physiol. Chemie 111, 1920, S. 32.
Hammarsten: Lehrbuch d. physiol. Chemie, München, 1922.
Hauser: Henke-Lubarsch, Hdbch. d. spez. pathol. Anat. u. Histol. Bd. V, 2, Berlin 1929.
Herxheimer: Verhdlg. d. Gesellsch. f. Verdgskrkh. VII, Wien 1927, S. 178.
Hoppe-Seyler: Hdbch. d. physiol. u. pathol. chem. Analyse, Berlin 1865, 2. Aufl.
— Physiolog. Chemie, Berlin 1881.
Hoppe-Seyler-Thierfelder: Hdbch d. physiolog. u. pathol. chem. Analyse, Berlin 1924, 9. Aufl.
Lacarterie: siehe Frerichs.
Lichtwitz: Hdbch. d. norm. u. pathol. Physiologie, Bd. 4, 1930.
— Verhdlg. d. Gesellsch. f. Verdgskrkh. VII, Wien 1927, S. 192.
Löffler: Beitr. pathol. Anat. Bd. 78, 1927, S. 44.
Naunyn: Klinik d. Cholelithiasis, Leipzig 1892.
Neumeister: Lehrbch. d. physiol. Chemie, Jena 1897.
Peel: Zschr. f. physiol. Chemie, Bd. 167, 1927, S. 250.
Petri: Henke-Lubarsch, Hdbch. d. spez. pathol. Anat. u. Histol., Bd. X, Berlin 1930.
Pleischl: Arch. f. d. gesamte Naturlehre (Kastner's Arch.) Bd. 8, 1826, S. 300.
Ritter: Journal de l'Anat. et de la Physiol. VIIIe, 1872, pg. 60.
Schönheimer u. Oshima: Zschr. f. physiol. Chemie, Bd. 180, 1929, S. 249.
Schönheimer u. Herkel: Klin. Wochschr. IX, Nr. 31, 1930, S. 1449.
— Klin. Wochschr. X, Nr. 8, 1931, S. 345.
Schrader: Beitr. pathol. Anat. Bd. 90, 1932/33, S. 304.
Schultz-Brauns: Chem. physik. Untersuchungen an d. Galle. S. A. Verhdlg. d. deutsch. pathol. Gesellsch. Wien 1929.
Siebert: Beitr. pathol. Anat. Bd. 84, 1930, S. 111.
Thudichum: The Quarterly Journal of the Chemical Society of London, vol. 14, 1862, pg. 114.
Torinoumi: Mittlg. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurgie, Bd. 37, 1924, S. 385.
— Beitr. pathol. Anat. Bd. 72, 1924, S. 456.
Wurzer: Arch. f. d. gesamte Naturlehre (Kastner's Arch.) Bd. 4, 1825, S. 418.